






ANWENDUNGSFÄLLE/PILOTEN/METHODEN

Nicht-fungible Token für Organoide: Dezentrales Biobanking zur Stärkung der Patienten in der Bioprobenforschung

William Sanchez, BS¹, Larue Linder², Robert C. Miller, MD, MBA, FRS³, Amelia Hood, MS⁴
und Marielle S. Gross, MD, MBE⁵

¹Software-Ingenieur, de-bi, co., Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ²Student, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ³Forscher, Abteilung für Strahlenonkologie, Mayo Clinic, Minnesota, USA; ⁴Forscher, Berman Institute of Bioethics, Johns Hopkins University, Maryland, USA; ⁵Gründer/CEO, de-bi, co., Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Korrespondierender Autor: William Sanchez, E-Mail: will@de-bi.co DOI:

<https://doi.org/10.30953/bhty.v7.303>

Stichworte: Blockchain, dezentrales Biobanking, nicht-fungible Token, Organoide, web3

Zusammenfassung

Einleitung: Wissenschaftler verwenden gespendete Bioproben zur Herstellung von Organoiden, d. h. Miniaturkopien von Patiententumoren, die die Präzisionsmedizin und die Arzneimittelforschung revolutionieren. Biobanking-Plattformen entfernen jedoch die Identifikatoren der Spender, um die Privatsphäre zu schützen, und verhindern so, dass die Patienten von ihren Beiträgen profitieren oder Informationen weitergeben, die für die Forschungsergebnisse relevant sein könnten. Dezentrales Biobanking (de-bi) nutzt die Blockchain-Technologie, um die Beteiligung von Patienten an der Bioprobenforschung zu ermöglichen. Wir beschreiben die Entwicklung des ersten de-bi-Prototyps für einen Anwendungsfall des Biobankings von Organoiden.

Methoden: Wir haben ein Proof-of-Concept-Framework für nicht-fungible Token (NFTs) für ein Organoid-Forschungsnetzwerk von Patienten, Ärzten und Wissenschaftlern innerhalb eines synthetischen Datensatzes, der einem realen Brustkrebs-Organoid-Ökosystem nachempfunden ist, entworfen und entwickelt. Bei unserer Implementierung wurden mehrere Smart Contracts auf Ethereum-Testnetzwerken eingesetzt, die NFTs prägen, die jeden Stakeholder, jede Bioprobe und jedes Organoid repräsentieren. Die Systemarchitektur wurde so konzipiert, dass sie mit etablierten Biobanking-Programmen kompatibel ist.

Ergebnisse: Unser de-bi-Prototyp zeigte, wie NFTs, die Patienten, Ärzte, Wissenschaftler und Organoide repräsentieren, in einer die Privatsphäre wahren Plattform vereint werden können, die auf den Beziehungen und Transaktionen bestehender Biobank-Forschungsnetzwerke aufbaut. Die mobile Anwendung simulierte Schlüsselfunktionen, die es Patienten ermöglichen, ihre Bioproben zu verfolgen, Bilder von Organoiden und Forschungs-Updates von Wissenschaftlern einzusehen und Ärzten die Teilnahme an Peer-to-Peer-Kommunikation mit Grundlagenwissenschaftlern und Patienten zu ermöglichen, während gleichzeitig die Einhaltung der Anforderungen an die De-Identifizierung gewährleistet wird. **Diskussion:** Wir demonstrieren ein Proof-of-Concept für eine Web3-Plattform, die Patienten, Ärzte und Wissenschaftler in eine dynamische Forschungsgemeinschaft einbindet und einen Mehrwert für ein Ökosystem von Modellorganoiden schafft. Dieser erste Prototyp ist ein wichtiger erster Schritt auf dem Weg zu einer paradigmenerändernden de-bi-Technologie, die eine noch nie dagewesene Transparenz bietet und neue Standards für Gerechtigkeit und Einbeziehung im Biobanking setzt. Weitere Forschungsarbeiten müssen sich mit der Machbarkeit und Akzeptanz unter Berücksichtigung der ethischen, rechtlichen, wirtschaftlichen und technischen Komplexität der Organoidforschung und der klinischen Umsetzung befassen.

Klartext-Zusammenfassung

Wissenschaftler erstellen Miniaturkopien von Patiententumoren, so genannte Organoide, für die Forschung im Bereich der Präzisionsmedizin, aber Datenschutzbestimmungen verhindern die Kommunikation relevanter Ergebnisse mit Patienten und ihren Ärzten. Wir schlagen eine Blockchain-Infrastruktur zur Verbindung von Patienten, Wissenschaftlern und Ärzten vor, die Barrieren zwischen Labor und Krankenbett beseitigt und gleichzeitig die Einhaltung gesetzlicher Vorschriften gewährleistet. Unser dezentraler Biobanking-Prototyp (de-bi) verwendet nicht-fungible Token (NFTs), um Interessengruppen, Proben und Organoide in einer datenschutzfreundlichen Plattform zu repräsentieren. Patienten sind in der Lage, Proben zu verfolgen, auf Aktualisierungen zuzugreifen und sich als Mitwirkende zu engagieren, wodurch neue Standards für Transparenz, Gleichberechtigung und Einbeziehung geschaffen werden. Die laufenden Arbeiten befassen sich mit den ethischen, rechtlichen und technischen Herausforderungen bei der Verwirklichung der patientenzentrierten Biobanking-Revolution.

Eingereicht: 3. Januar 2024; Angenommen: April 5, 2024; Veröffentlicht: April 30, 2024

Organoid Technologie erzeugt lebende Kopien von dominierten Patiententumoren und revolutioniert damit die Präzisionsmedizin und die Arzneimittelentwicklung.^{1,2} Diese Biobankprodukte der nächsten Generation ermöglichen das Screening von neuen Arzneimitteln in der Erprobung und von FDA-geprüften Therapien mit hohem Durchsatz, wodurch die verallgemeinerbare Entdeckung vorangetrieben und gleichzeitig potenziell lebensrettende Erkenntnisse für den jeweiligen Spender gewonnen werden. Dabei werden atemberaubende Bilder von diesen menschlichen Krebsmodellen aufgenommen, die ihre Einzigartigkeit zeigen und das Ansprechen auf die Behandlung dokumentieren.

Für die Validierung und Entwicklung von Organoiden, die von Patienten stammen, sind langfristige klinische Daten und verknüpfte Proben erforderlich. Um eine translationale Wirkung zu erzielen, sind Protokolle für die Verbindung von Labor und Krankenbett erforderlich. Bei den derzeitigen Biobanking-Plattformen werden jedoch zum Schutz der Privatsphäre die Patientenidentifikatoren aus den Proben entfernt, so dass Organoid-Ökosysteme ohne Mechanismen entstehen, mit denen Patienten und Wissenschaftler Informationen austauschen können, die für Gesundheits- oder Forschungsergebnisse entscheidend sein können.³

Dezentrales Biobanking (de-bi) nutzt die Blockchain-Technologie und Web3-Werte, um Transparenz, Rechenschaftspflicht und Inklusion in der biomedizinischen Forschung zu verankern.⁴ Unser bioethisch motiviertes technologisches Rahmenwerk nutzt nicht-fungible Token (NFTs), um Patienten während des gesamten Forschungslebenszyklus mit ihren Bioproben in Verbindung zu halten.⁵ Die Prägung von NFTs zur Darstellung von aus Patienten gewonnenen Organoiden könnte die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern und Patienten über eine datenschutzfreundliche Plattform eröffnen, die mit bestehenden Biobanken und Forschungsprotokollen kompatibel ist. Wenn unser Ansatz erfolgreich ist, wird er die Rechte der Patienten auf Teilhabe am Wissen, an der Gesundheit und an den finanziellen Vorteilen ihrer Forschungsbeiträge fördern.⁶

Wir erörtern die Entwicklung eines Alpha-Prototyps, der NFTs anwendet, um Patienten als Akteure in der Organoidforschung zu stärken. Unser Ansatz schafft öffentliche, unveränderliche Beziehungen zwischen Patienten, ihren Bioprodukten und Organoidderivaten sowie eine damit verbundene

Netzwerk von Ärzten, Wissenschaftlern, Biobanken und Forschungsprotokollen.⁷ Wir stellten die Hypothese auf, dass organoide Bilder als de-identifizierte Kunstwerke genutzt und mit NFTs auf einer öffentlichen Blockchain dargestellt werden könnten, um einen Proof-of-Concept für Peer-to-Peer-Transaktionen zwischen Wissenschaftlern und Patienten zu demonstrieren, bei denen die Privatsphäre gewahrt bleibt und die für den Aufbau sinnvoller Forschungsgemeinschaften nützlich sind.⁸

Methoden

Kartierung des organoiden Ökosystems

Wir befragten im Jahr 2021 Brustkrebspatientinnen, Ärzte, translationale Wissenschaftler und Biobanker in den USA und besuchten alle repräsentativen Standorte in unserer lokalen Beschaffungskette für Biosubstanzen, um unser Verständnis des aktuellen Organoid-Ökosystems zu erweitern. Dies ermöglichte die Entwicklung eines realitätsnahen simulierten Modelldatensatzes, der für ein reales chirurgisches Brustkrebsprogramm repräsentativ ist, das mit einer Biobankplattform und einem nachgelagerten Organoid-Ökosystem verbunden ist.

Wir haben die Beziehungen zwischen den Beteiligten und die Aktivitäten über den Lebenszyklus der Bioprobenforschung hinweg kartiert, um die wichtigsten Ökosystemkomponenten für den Anwendungsfall Organoid-Biobanking zu definieren, wobei der Schwerpunkt auf dem Vorzeigeprogramm für Brustkrebs-Organoide am Institute for Precision Medicine lag (Abbildung 1). Qualitative Interviewdaten und anschließende Untersuchungen zur Nutzererfahrung im Zusammenhang mit der Einbindung von Patienten in unsere NFT-Biobank-Plattform werden an anderer Stelle veröffentlicht.

Der hier dargestellte Prozess des Organoid-Biobankings umfasst drei verschiedene Bereiche: das klinische Umfeld, die Biobanking-Plattform und das Organoid-Ökosystem.

1. Klinisches Umfeld: Der Patient erteilt während der Einwilligung zur Krebsoperation eine umfassende Zustimmung⁹ zum Biobanking für Forschungszwecke. Sie unterziehen sich einer Operation, woraufhin das Gewebe an das Pathologielabor geschickt wird, eine histologische Analyse durchgeführt wird und die klinischen Ergebnisse dem Patienten und seinen Ärzten über EMR übermittelt werden.

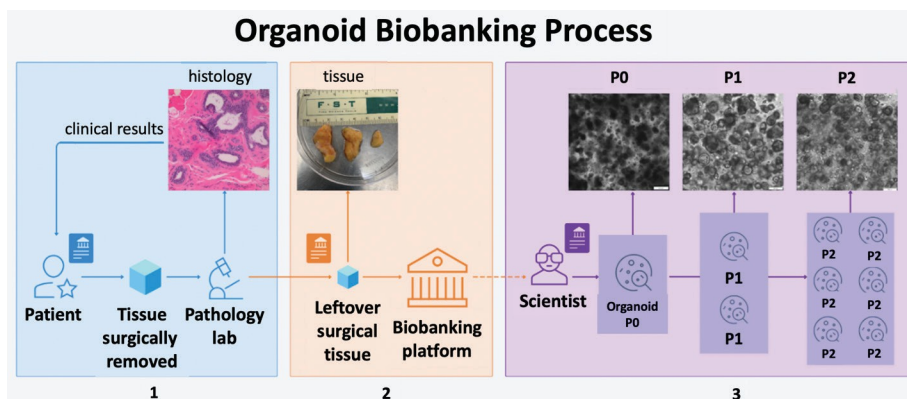


Abb. 1. Flussdiagramm des Organoid-Biobanking-Prozesses, das (1) die klinische Umgebung des Patienten, (2) die Funktionen der Biobanking-Plattform und (3) die Probenbeschaffung und -handhabung für das Organoid-Ökosystem veranschaulicht, mit repräsentativen Bildern aus jedem Arbeitsschritt. Bilder mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Präzisionsmedizin.

2. Am Tag der Operation kommuniziert das Operationsteam mit dem Forschungspersonal, um in Echtzeit die Entnahme der Gewebereste aus dem Pathologielabor zu koordinieren. Diese Gewebe werden im Rahmen eines vom IRB (Institutional Review Board) genehmigten Biobank-Protokolls von der Klinik zur Biobank transferiert. Die Proben werden in der Biobank verarbeitet und de-identifiziert und dann entweder sofort an ein bestimmtes Organoidlabor weitergegeben oder für zukünftige Forschungszwecke eingefroren.
3. Organoid-Ökosystem: Wissenschaftler erhalten ein vom IRB genehmigtes Protokoll für die Organoidforschung, das ihnen Zugang zur Biobankplattform gewährt. Sie kommunizieren mit Chirurgen, um anstehende Fälle von Interesse zu markieren. Die Wissenschaftler werden benachrichtigt, wenn Gewebe aus dem Operationssaal an das Pathologielabor geschickt wird. Innerhalb einer Stunde entnehmen sie die Gewebereste aus der Biobank, solange die Zellen noch leben. Die Gewebe werden im Forschungslabor aufbereitet, so dass die Zellen des Patienten in einem 3D-Kulturmedium gezüchtet und in einem multigenerationalen Organoid-Entwicklungsprozess expandiert werden können. Jede Organoid-Generation wird abgebildet, und die einzelnen Einheiten können für Experimente weitergegeben, für die Züchtung weiterer Exemplare verwendet oder für künftige Forschungen eingefroren werden.

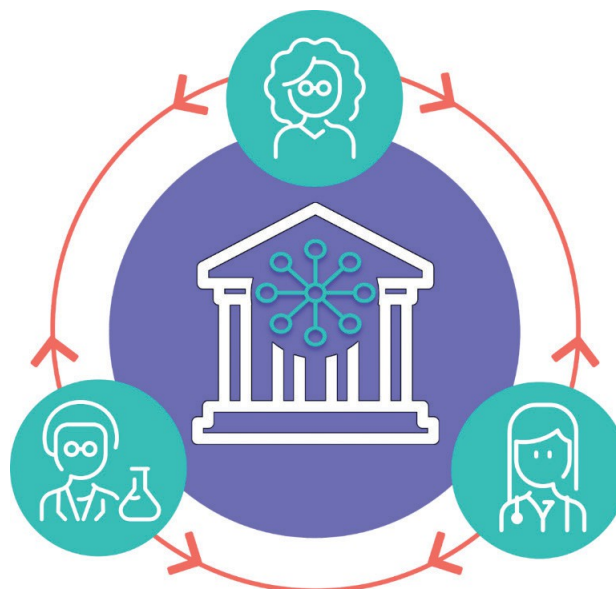


Abb. 2. Konzeptdiagramm des dezentralen Biobanking-Ökosystems.

Die Grundlagenforschung zum Biobanking-Prozess bei Brustkrebs bildete die Grundlage für die technischen Anforderungen an einen Web3-Prototyp, der eine kontinuierliche Beteiligung der Patienten an den Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten für Organoid ermöglichen sollte. Wir wollten die Bilder, die im Organoidprozess entstehen, nutzen, um den Patienten komplexe Aktivitäten auf transparente und zugängliche Weise zu präsentieren. Unser Team war berechtigt, Organoid-Forschungsbilder und zugehörige de-identifizierte Metadaten zu verwenden, um unseren Proof-of-Concept-Prototyp zu animieren und unseren experimentellen Daten und App-Demonstrationen fotorealistische Elemente zu verleihen. Weitere Einzelheiten und Umfragedaten im Zusammenhang mit unserem Vorschlag, Organoidbilder als "Zeichen der Wertschätzung" für die jeweiligen Bioprobenspende zu verwenden, werden an anderer Stelle beschrieben.

Plattform-Design

Das Kernkonzept einer "de-bi"-Plattform wurde erstellt, um die Prioritäten, Ziele und Funktionen für die Prototypentwicklung festzulegen. Das Systemkonzept erforderte einen datenschutzfreundlichen NFT-Biobanking-Rahmen, der Patienten, Wissenschaftler und Ärzte für die Forschung und den dynamischen Datenaustausch miteinander verbindet (Abbildung 2). Das "de-bi"-System sieht drei Hauptakteure vor: Patienten, Wissenschaftler und Ärzte, die alle über eine gemeinsame Biobanking-Plattform verbunden sind. Die Daten fließen bidirektional zwischen den Beteiligten auf einer Peer-to-Peer-Basis, da jeder von ihnen Daten anfordern und den Datenaustausch mit dem anderen initiieren kann. Wichtig ist, dass Transparenz, Rechenschaftspflicht, Gleichberechtigung und Einbeziehung in das de-bi Ökosystem bereits im Design verankert sind.

Unser Ansatz ging über die derzeitigen Methoden zur Umsetzung des Zugriffsmanagements und der dynamischen Zustimmung für biologische Daten^{10,11} hinaus, indem er die anfänglichen Zustimmungsverfahren als Grundlage für die Schaffung einer Plattform für ein umfangreiches longitudinales Community-Engagement zwischen den Beteiligten nutzte, die andernfalls nach den anfänglichen genehmigten Transaktionen isoliert bleiben würden. Die Anwendung von NFTs zur Darstellung der einzigartigen Teilnehmer und der auf der Biobanking-Plattform ausgetauschten Datensätze war entscheidend für die Ermöglichung einer Reihe von partizipativen, wertsteigernden Funktionen und die Schaffung einer Grundlage für ein gamifiziertes Forschungsökosystem, das Anreize schafft und pro-soziales Verhalten belohnt.

Zur Entwicklung eines funktionalen Prototyps wurde ein simulierter Datensatz entwickelt, der die Spezifikationen und Aktivitäten im Zusammenhang mit dem Biobanking von Brustkrebs widerspiegelt, mit der Generierung von Organoiden und verwandten Derivaten (z. B. Genomikdaten). Unser synthetischer Datensatz wurde aus einer Teilmenge des Breast Disease Research Repository der Universität Pittsburgh und den Daten des Lee-Oesterreich Labors modelliert, um ein reales Biobanking-Ökosystem für Brustkrebs-Organoiden zu repräsentieren. Das Modell sollte eine Vielfalt von Brustkrebs-Subtypen, Krankheitsstadien, biologischen Patientenmerkmalen sowie zellulären und molekularen Phänotypen repräsentieren, die die aktuellen Forschungsparadigmen bestimmen. Wir repräsentierten alle Stakeholder-Klassen mit einer oder mehreren Personen oder Forschungseinheiten in jeder Rolle. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung der Datenformulare für jeden Akteur und ihre Beziehungen, die für unseren Prototyp des NFT-Organoiden-Ökosystems erstellt wurden.

Wir haben uns an bewährte Verfahren zur Erstellung dezentraler Anwendungen gehalten, die die Blockchain als Teil ihrer Lösungen nutzen, und uns dabei auf einen hybriden Ansatz gestützt, der

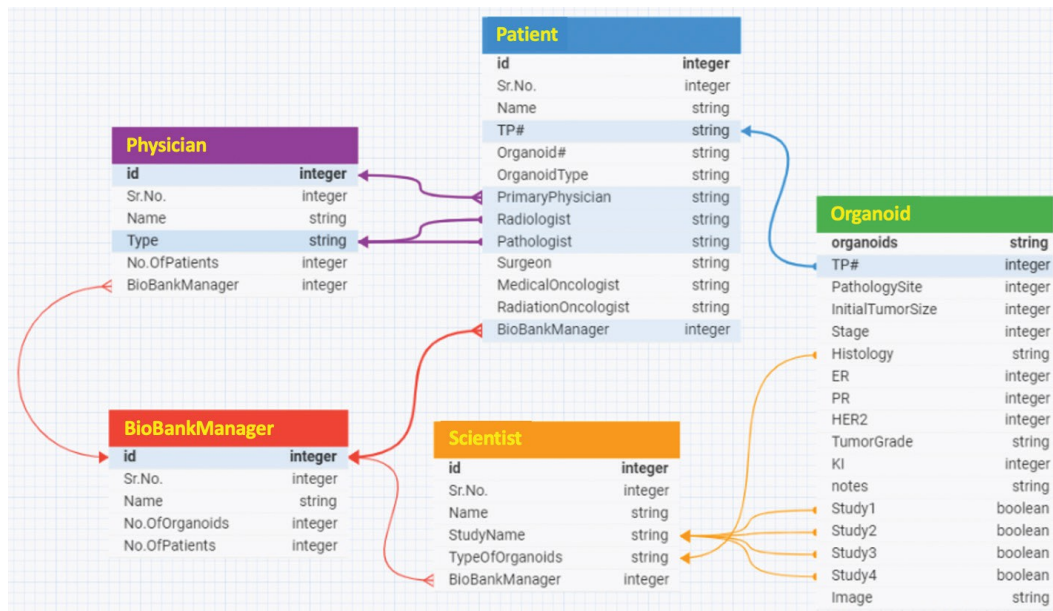


Abb. 3. Simulierter de-bi organoiden Ökosystem-Datensatz, schematisch.

von der Flexibilität und den iterativen Fähigkeiten zentralisierter Softwareplattformen profitiert.¹²Token, die die Akteure, Bioproben und Organoiden repräsentieren, werden auf der Kette gespeichert. Sensible, spenderspezifische Details verbleiben in zentralisierten Datenbanken auf institutionellen Servern, wobei ein mehrschichtiger Ansatz aus einer vorgeschlagenen Referenzarchitektur für Blockchain (REF-ArcBC) zur Schaffung einer standardisierten, effizienten und sicheren Grundlage für die Entwicklung und Implementierung von Blockchain-Lösungen angewendet wird.¹³Während das NFT-Framework ein dezentralisiertes Backbone für die Anwendung bereitstellt, werden die In-App-Nutzeraktivitätsdaten auch weiterhin zentral auf de-bi-Servern gespeichert, wodurch die Gasgebühren und Transaktionskosten durch die Minimierung der Datenspeicherung auf der Kette gesenkt, die Akzeptanz durch die Begrenzung von Datenschutzbedenken gefördert und die Effizienz durch die Fokussierung der Tokenisierung auf hochwirksame, niedrigfrequente Transaktionen optimiert werden.

Auswahl des Blockchain-Netzwerks

Die Entscheidung, auf welcher Blockchain wir aufbauen wollten, war ein entscheidender Schritt, um die Grundlage für unsere Lösung zu schaffen, da jede Blockchain unterschiedliche primäre Funktionen sowie eine eingebaute Community und Kultur bietet. Fast alle Blockchain-Anwendungen und Proof-of-Concepts im Bereich Medizin und Biobanking nutzen private oder zugelassene Blockchains wie Hyperledger Fabric.^{13,14}Abweichend von diesem Trend haben wir uns entschieden, unser Proof-of-Concept für "de-bi" auf dem öffentlichen, dezentralen Ethereum-Blockchain-Netzwerk aufzubauen. de-bi ist als öffentliches Open-Source-Gut konzipiert, das den Austausch de-identifizierter biologischer Daten erleichtert, um neue Formen der Forschungszusammenarbeit zu ermöglichen, ohne dass die dazugehörigen identifizierbaren Daten angezeigt werden. Das System hält sich an die etablierten Biobanking-Methoden

Gleichzeitig ermöglicht es die Einbeziehung von Patienten, die keinen Zugang zu internen Datenbanken haben, und schafft ein Ökosystem, das allen Teilnehmern aus dem öffentlichen und privaten Sektor offensteht und gemeinsame Ziele für die menschliche Gesundheit und das Wohlergehen fördert.¹⁵

Ethereum ist ein weltweites System, eine Open-Source-Plattform zum Schreiben von Computercode, die digitale Datenbanken unter Verwendung von intelligenten Verträgen speichert und automatisiert, ohne sich auf einen zentralen Vermittler zu verlassen, und Vertrauen mit kryptografischen Techniken löst.¹⁶Als erstes System, das das Konzept der intelligenten Verträge und NFTs einführte, war Ethereum zum Zeitpunkt unserer Proof-of-Concept-Entwicklung in den Jahren 2021-2022 die beliebteste Kette, auf der man aufbauen konnte, und die am häufigsten verwendete Kette sowohl für dezentrale Finanzen als auch für NFTs. Sie verfügte über das ausgereifteste Entwicklungs-Ökosystem und bot eine breite Palette an verfügbaren Tools, Standards und Ressourcen für die Entwicklung von dApps (dezentralen Anwendungen). Außerdem fühlten wir uns zu Ethereum hingezogen, weil die Werte der Entwickler mit unserem Fokus auf ethische, inklusive und transparente Zusammenarbeit übereinstimmen.

Der Aufbau unseres Prototyps auf Ethereum hat einige Nachteile, die wir berücksichtigen mussten. Zum Zeitpunkt der Implementierung verwendete Ethereum einen Proof-of-Work-Konsensmechanismus, der Anreize für die Validierung schafft, indem er Miner dafür belohnt, dass sie Rechenleistung zur Sicherung des Netzwerks bereitstellen. Dieser Anreiz wird in Form von Gasgebühren¹⁷geboten, die für die Ausführung einer Transaktion erforderlich sind und erhöht werden können, um Miner dazu zu bewegen, die Transaktion eines Nutzers schneller zu validieren. Die Gaspreise hängen von der Überlastung des Netzes und der Nachfrage ab, was sie sehr anfällig für Marktschwankungen macht.¹⁷Diese variablen Kosten wurden, wie oben erwähnt, bei der Entwicklung des NFT-Rahmens berücksichtigt und

Diese variablen Kosten wurden, wie oben erwähnt, bei der Entwicklung des NFT-Rahmens berücksichtigt und müssen im Zuge der Weiterentwicklung unserer Lösung kontinuierlich überwacht und bewertet werden, um sicherzustellen, dass die Kosten für die Nutzung dieser Technologie für unsere Endverbraucher nicht zu hoch sind.

Systemarchitektur

Die de-bi-Anwendung besteht aus drei Hauptkomponenten: einer dezentralen Peer-to-Peer-Blockchain-Infrastruktur, einer mobilen Client-Anwendung und einer Service-Anwendung, wie in Abbildung 4 dargestellt. Die Architektur des vorgeschlagenen Systems und sein Funktionsprinzip werden durch eine detaillierte Beschreibung dieser Kernkomponenten und der sie verbindenden Kommunikationskanäle veranschaulicht. Abbildung 4 veranschaulicht die folgenden Komponenten:

1. Kunde: Mobile Flutter-Anwendung mit Frontend-Benutzeroberflächen für Patient und Wissenschaftler sowie Arzt und Biobanker (die beiden letzteren sind in Abbildung 4 nicht dargestellt).
2. Service-Anwendung: Eine NodeJS-API (Application Programming Interface) verarbeitet Blockchain-bezogene Serviceanfragen, indem sie eine Transaktion an einen von Infura gehosteten Knoten sendet, der die Transaktionen an die übrigen Knoten im System weiterleitet. Außerdem eine in der Cloud gehostete Firebase-Datenbank und API zur Speicherung aller Off-Chain-Daten, wie z. B. Benutzerdatensätze und In-App-Aktivitätsprotokolle.
3. Blockchain-Infrastruktur: Die Ethereum-Testnetzwerke Rinkeby und Ropsten fungieren als unsere dezentrale Peer-to-Peer-Infrastruktur und stellen die Umgebung für unsere ERC-721-Smart Contracts bereit, die die einzigartigen nicht-fungiblen Token (NFTs) prägen, die Anteilseigner, Bioproben und Organoide repräsentieren.

NFT-Rahmenwerk

Durch die Schaffung eines digitalen Ökosystems von NFTs, die Interessengruppen, Bioproben und Derivate innerhalb von

Indem wir reale Forschungsnetzwerke nutzen, stellen wir Verbindungen und Kommunikationskanäle her, die in der derzeitigen Landschaft nicht möglich waren. Dieser NFT-Rahmen dient als Grundlage für ein dezentrales Open-Source-Biobankingsystem, das neue Anwendungen für die Einbindung von Spendern, die Verbesserung der präklinischen Forschung und die direkte Rückgabe klinisch relevanter Informationen ermöglicht.¹⁸ Wenn der Rahmen erfolgreich ist, wird er letztlich eine nachhaltige und ethisch kontrollierte dezentrale Marktplatzlösung unterstützen, die die Verteilung ungenutzter Bioproben maximiert, um die Präzisionsmedizin voranzutreiben.

Wir haben mehrere Smart Contracts mit Solidity entwickelt, einer statisch typisierten Curly-Braces-Programmiersprache, die speziell für die Entwicklung von Smart Contracts für das Ethereum-Netzwerk signiert wurde. Sie wurden zunächst auf einer lokalen Blockchain namens Ganache bereitgestellt, bevor sie auf das Rinkeby-Testnetzwerk für Ethereum übertragen wurden. Zur Bereitstellung in einem Ethereum-Netzwerk sendet unsere NodeJS-Anwendung eine signierte Transaktion über ein externes Konto (Externally Owned Account, EOA) in einer Wallet¹²- einem digitalen Tool, mit dem Benutzer ihre Kryptowährungen speichern und verwalten können, während sie private und öffentliche Schlüsselpaare für Transaktionen an einen von Infura gehosteten Knoten senden, der unsere Transaktion an das Ethereum-Netzwerk weiterleitet.

Unsere Smart Contracts wurden nach dem ERC-721-Standard für NFTs geschrieben und ermöglichen die Prägung von NFTs als einzigartige, kryptografische Repräsentationen von Patienten, Wissenschaftlern, Ärzten und Biobanken als kollaborative Stakeholder innerhalb unseres vorgeschlagenen Ökosystems. Um diese Token zu erhalten, benötigen die Nutzer ein EOA, das mit privaten Schlüsseln kontrolliert wird. Dies geschieht in der Regel über die Wallet-Schnittstelle von Drittanbietern wie Metamask.

NFTs wurden auch zur Darstellung von Bioproben und etablierten Organoiden erstellt, aber ihre Eigenschaften wurden so angepasst, dass sie den eindeutigen Identifikator des Tokens enthalten

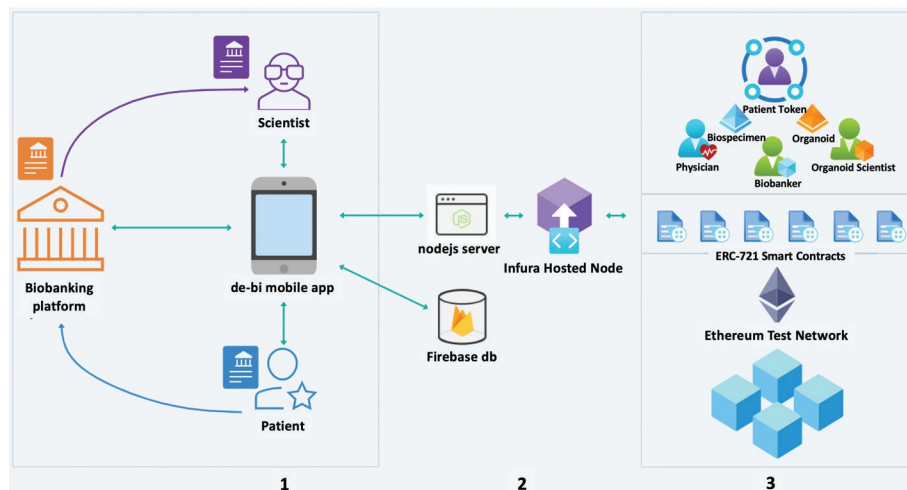


Abb. 4. Systemarchitekturdiagramm für dezentralisiertes Biobanking, das Organoidforschung ermöglicht.

der ihren Spender repräsentiert. Durch die Abbildung dieser Beziehung auf der Kette können Patienten dauerhaft mit ihren Spenden verbunden bleiben. Diese unveränderliche, transparente Verbindung schafft Möglichkeiten für offene Kommunikationskanäle mit anderen Beteiligten, die mit ihren gespendeten Proben interagieren. Da diese tokenisierten Vermögenswerte nur als digitaler Hash angezeigt werden, können diese Kanäle einen kollaborativen Informationsaustausch ermöglichen, ohne persönliche Patientendaten preiszugeben. Wir zeigen das Potenzial, indem wir dem Patienten und allen anderen Beteiligten in unserem simulierten Ökosystem für die Bioprobenforschung echte Organoidbilder anzeigen. Echte Organoidbilder wurden zugewiesen, um spezifische Modellorganoiden von einzelnen Patienten in unserem synthetischen Datensatz zu repräsentieren und wurden auf Firebase gespeichert.

Frontend-Design und Entwicklung

Vorläufige Wireframe-Designs wurden in Zusammenarbeit mit realen potenziellen Nutzern und durch Inhaltsanalyse repräsentativer Biobankdaten und organoider Forschungsartefakte entwickelt. Wir haben uns von Funktionselementen inspirieren lassen, die häufig in beliebten mobilen Anwendungen für Bankgeschäfte, soziale Medien und Spiele eingesetzt werden, um die Entwicklung einer skeuomorphen Benutzererfahrung mit vertrauten Komponenten in einem neuartigen Kontext zu unterstützen. Wir haben eine mobile Flutter-Anwendung entworfen und entwickelt, die mit einer Firebase-Datenbank verbunden ist, um die Aktivitäten und Arbeitsabläufe der einzelnen Stakeholder in unserem vorgeschlagenen Rahmen zu konzeptualisieren. Für die Gestaltung der Elemente wurden Standardbibliotheken verwendet. Zwischen 2021 und 2022 führten wir Live-Demonstrationen des funktionalen de-bi-Prototyps mit Patienten, Wissenschaftlern, Ärzten und Biobanker-Nutzergruppen durch.

Ergebnisse

Modell eines organoiden Biobanking-Ökosystems

Der simulierte Datensatz wurde in Zusammenarbeit mit dem Institute for Precision Medicine Pitt Biospecimen Core entwickelt und so modelliert, dass er die detaillierten Spezifikationen und Aktivitäten des Breast Disease Research Repository, einer großen Biobanking-Plattform für Brustkrebs, widerspiegelt. Schlüsselvariablen für die effektive Erkennung von Organoiden und verwandten Proben wurden einbezogen, um die Leistung in klinischen und vorklinischen Forschungsfällen zu optimieren. In Zusammenarbeit mit dem Lee-Oester-reich-Labor und der Brustkrebs-Organoid-Biobank des Institute for Precision Medicine wurden repräsentative Benutzerpersonen entwickelt. Unsere simulierten Stakeholder umfassten sieben Patienten, einen Biobanker, vier Wissenschaftler und 17 kooperierende Ärzte aus verschiedenen Brustkrebs-Subspezialisierungen (Tabelle 1). Die Patienten in unserem Datensatz steuerten 12 einzigartige Organoiden bei, die verschiedene Brustkrebsmerkmale repräsentierten und für vier verschiedene Studienprotokolle verwendet wurden (Tabelle 2).

Tabelle 1. Überblick über den Datensatz der Beteiligten: Beschreibende demografische Daten von Patienten, Wissenschaftlern, Ärzten und Biobankern, die in unserem dezentralen Biobanking-Prototyp modelliert wurden

Simulierte Stakeholder-Übersicht					
Benutzer (#)	Kennzahl	Beschreibende Demografien			
Patienten (7)	Klinisches Stadium (Gewebediagnose)	Primär (3) Metastasierend (3) Gutartig (1)			
	Organoiden pro Patient (n)	1 Organoid-3 Patienten 2 Organoiden - 3 Patienten 3 Organoiden - 1 Patient			
	Studien pro Patient (n)	1 Studie - 3 Patienten 2 Studien - 4 Patienten			
	Wissenschaftler (4)	Schwerpunkt der Forschungsstudie	Studie 1-Primärtumore Studie 2-Metastasierende Läsionen Studie 3-Primär und Mets Studie 4-Normales Brustgewebe		
			Durchschnittliche Patientinnen pro Studie (n)	3,75 (Bereich 2-5) Patienten/Studie	
Organoiden in jeder Studie (n)			Studie 1-5 Studie 2-4 Studie 3-7 Studie 4-2		
Ärzte (17)			Ärzte nach Art (n)	Hausarzt (5) Radiologe (2) Pathologe (2) Chirurg (4) Medizinischer Onkologe (3) Strahlenonkologe (1)	
	Durchschnittliche Patienten nach Art (n)	Primärer Arzt 1,4 Radiologe 3,5 Pathologe 3,5 Chirurg 1,75 Medizinischer Onkologe 2,33 Strahlenonkologe 7			
	Biobankmitarbeiter (1)	Bearbeitete Patientenfälle		Patienten (7)	
				Verwaltete Beziehungen	Wissenschaftler (4) Chirurgen (4) Pathologen (2) Medizinische Onkologen (2)
				Verteilte Organoidexemplare (n)	18

Funktionelle Prototyp-Anwendungen

Die funktionale mobile Anwendung demonstrierte mehrere wichtige Funktionen für Modellpatienten, Biobanker, Wissenschaftler und Ärzte innerhalb des simulierten Biobank-Ökosystems. Die Erstellung eines Kontos und die Anmeldung sowie die Einsicht in die kollektive Organoid-Galerie für eine bestimmte Forschungsstudie waren für alle Nutzer möglich. Die wichtigsten Funktionen, die für jede Interessengruppe entwickelt wurden, sind unten aufgeführt.

Tabelle 2. Überblick über den Organoid-Datensatz: Beschreibende demografische Daten für von Patienten stammende Organoid, die in unserem dezentralen Biobank-Prototyp modelliert wurden

Datensatz (n)	Metrik	Beschreibende demographische Daten
Vertretene Organoid (12)	Pathologische Lage	Primärer Brusttumor (5) Metastasen-Leber (1)
		Metastasen-Lunge (1)
		Metastasen-Lymphknoten (1)
		Metastasen-Gehirn (1)
		gutartiges Brustgewebe (3)
Histologie		Invasives duktales Karzinom-7
		Invasives lobuläres Karzinom-2
		Gutartig-3
Östrogenrezeptor-Status		Negativ-4
		Schwach-1 Mod-2 Stark-2
		N/A-3
Progesteronrezeptor-Status		Negativ-4
		Schwach-2 Mod-2 Stark-1
		N/A-3
HER2-Status		Negativ-7
		Schwach-0 Mod-1 Stark-1
		N/A-3
Grad des Tumors		Gering (G1)-3
		Mäßig (G2)-2 Hoch
		(G3)-4 N/A-3

N/A: nicht verfügbar.

Patienten

- Überprüfung und Zustimmung zu den Nutzungsbedingungen, d. h. Erteilung einer informierten Zustimmung zur gemeinsamen Nutzung von Organoiden.
- Speichern und aktualisieren Sie eine umfassende Krebs-, Medizin-, Reproduktions-, Operations- und Familienanamnese.
- Einsicht in die NFT-Biobalette mit Bildern und Informationen über ihre Bioproben und Organoid.
- Einsicht in Forschungsstudien, die ihre gespendeten Bioproben verwenden.
- Einsicht in Forschungsstudien, denen sie sich anschließen können, um je nach Forschungsinteresse Proben zu spenden.
- Bilder von Organoiden ansehen und mit anderen Studienteilnehmern in einem "Co-Lab"-Community-Forum chatten.
- Austausch von 1-zu-1-Nachrichten mit Wissenschaftlern, Biobankern und Ärzten.
- Teilen Sie Details zur Krankengeschichte mit Ärzten und Wissenschaftlern im Biobank-Netzwerk.

Abbildung 5 zeigt die wichtigsten Funktionen für Patienten in der dezentralen Biobank-Anwendung, einschließlich (1) Startbildschirm mit Einwilligungserklärung, (2) Biowallet mit Asset-Tracking und (3) studienspezifische "Co-Lab"-Community.

- Startseite mit Pop-up-Fenster für die Einwilligung nach Aufklärung: Diese Ansicht zeigt den Gesamtrahmen der Patienten-UX, einschließlich eines Schlüsselschritts für den Beitritt zur Plattform oder die Freigabe von Organoiden für eine neue Forschungsstudie, bei dem der Spender die für die vorgeschlagenen Aktivitäten relevanten Bedingungen und Konditionen überprüft und akzeptiert, was der traditionellen informierten Zustimmung entspricht.
- Biowallet: Demonstration des NFT-Biodatenrahmens, der verschiedene biologische Datenbestände umfasst, die von der Biobank gesammelt, gespeichert und verteilt werden, darunter Organoid, Blut und Gewebe.
- Organoid Co-lab: De-identifizierte Galerie von Organoidbildern, die Profilbilder der entsprechenden Patiententeilnehmer in einer bestimmten Studie darstellen, mit einem Forum für de-identifiziertes Peer-Engagement.

Biobanker

- Fügen Sie Datensätze für neue Proben und Organoid hinzu, die eine eindeutige Kennung für den Spender, Details über die Probe und zugehörige Bilder enthalten.
- Anzeigen und Beantworten von Anfragen von Wissenschaftlern nach Proben oder Organoiden.
- Bewertung neu genehmigter Forschungsprotokolle auf mögliche Übereinstimmungen mit dem verfügbaren Bestand an Organoiden und Bioproben.
- Austausch von 1-zu-1-Nachrichten mit Wissenschaftlern, Ärzten und Patienten.
- Biobanker waren die Hauptakteure im NFT-Biobank-Ökosystem, da ihre Zustimmung entscheidend für den Zugang von Patienten zu Bioprobensammlungen und Aktivitäten ist, die derzeit in isolierten institutionellen Datenbanken verwaltet werden. Die Erstellung eines Datensatzes durch den Biobanker löst eine signierte Transaktion zur Prägung von Proben- oder Organoid-Token aus, in denen die eindeutige Kennung gespeichert ist, die eine unveränderliche Beziehung zum Spender herstellt. Wir zeigen, wie unser Ansatz Biobanken die Möglichkeit bietet, Nutzer für ihre verfügbaren Bestände zu finden, was eine bessere Koordinierung der Aktivitäten ermöglicht und die Grundlage für ein Marktplatz-Netzwerkmodell bildet. Während diese Prozesse für den kleinen, simulierten Datensatz unseres Prototyps manuell waren, würden API- oder Oracle-Integrationen die Automatisierung dezentraler Biobanking-Anwendungen für Biobanker in zukünftigen Iterationen ermöglichen.

Wissenschaftler

- Hinzufügen neuer Studien mit beschreibenden Informationen und Bildungsressourcen zur Rekrutierung von Patienten aus der Spendergemeinschaft der Biobank.

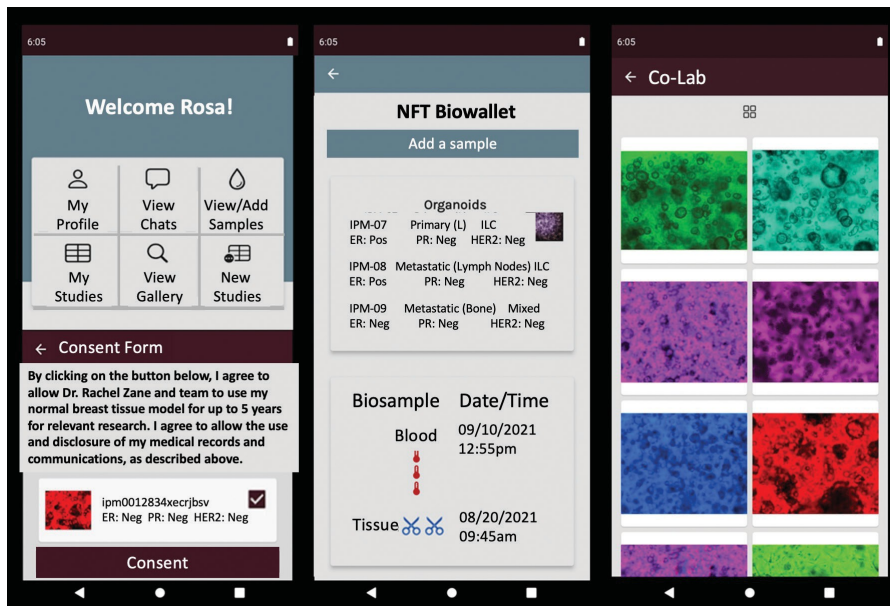


Abb. 5. Benutzeroberfläche/Benutzererfahrung für Patientenbenutzer. NFT: nicht-fungibler Token.

2. Studien ansehen, Studiendetails hinzufügen und Fortschritte oder verwandte Inhalte aus ihren Forschungsstudien mit Studienteilnehmern teilen.
3. Verfügbare Organoide und verknüpfte Bioproben innerhalb des Biobankbestands anzeigen.
4. Austausch von 1-zu-1-Nachrichten mit Patienten, Biobankern und Ärzten.

Abbildung 6 zeigt die wichtigsten Funktionen für Wissenschaftler, darunter

(1) Erstellen eines Studien-Tokens, (2) Anzeigen von Studieninformationen und (3) 1:1-Chat-Funktion, die die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern und Ärzten zeigt.

1. Studien-Token hinzufügen: Ermöglicht es Wissenschaftlern, patientenfreundliche Inhalte einzubinden und die bestehende Forschungskommunikation zu nutzen, um potenzielle und eingewilligte Teilnehmer anzusprechen.
2. Token für Forschungsstudien: Demonstration einer Übersicht über die Studie, eingebettete Videoinhalte, integrierte FAQ, Link zum Forum für Studienteilnehmer und die Möglichkeit, eine Zwei-Wege-Kommunikation mit Patienten oder Ärzten zu starten.
3. Bidirektionale Nachrichtenübermittlung: Berechtigte Chat-Funktion, die sowohl Audio- als auch schriftliche Kommunikation ermöglicht, wobei die Identität des Benutzers entsprechend den festgelegten Berechtigungen angezeigt wird (d. h. Wissenschaftler können mit namentlich genannten ärztlichen Mitarbeitern chatten, aber die Kommunikation mit Patienten wird immer anonymisiert).

Ärzte

1. Austausch von 1-zu-1-Nachrichten mit Patienten, Biobankern und Wissenschaftlern

2. Profile einsehen und auf klinische Details zugreifen, die von ihren Patienten im de-bi-System eingegeben wurden.
3. Anzeige einer sortierbaren Patientenliste, die nach klinischen Kriterien, Verfügbarkeit von Bioproben und Teilnahme an bestimmten Forschungsstudien gefiltert oder durchsucht werden kann.

Obwohl die Arztfunktionen nur einen relativ kleinen Teil der funktionalen Anwendung ausmachen, ist die Einbeziehung von Ärzten als Interessenvertreter für den Schutz der Patienteninteressen im NFT-Biobank-Ökosystem unerlässlich. Die Berechtigungen für Ärzte innerhalb dieses Systems waren rollenbasiert und entsprachen direkt den gegenseitig validierten klinischen Beziehungen zwischen Patienten und ärztlichen Nutzern. Letztendlich wird es entscheidend sein, Ärzten Zugang zur Forschung an Organoiden zu gewähren, die von den Spenden ihrer Patienten stammen, damit die Ergebnisse der translationalen Forschung in Echtzeit in die Patientenversorgung einfließen können.

Technische Herausforderungen

Das Team stieß bei der Bereitstellung von intelligenten Verträgen für das Rinkeby-Testnetz auf Probleme. Der lokale Einsatz im Ganache-Netz kostete durchschnittlich 0,0006 Eth, aber die Kosten für den Einsatz im Rinkeby-Netz betragen zu diesem Zeitpunkt 5,8 Eth. Dies veranlasste uns, zum Ropsten-Netz zu wechseln, wo die Bereitstellungskosten näher an Ganache lagen. Wir untersuchten die Ursache für diesen Anstieg der Gaskosten¹⁷ und die Diskrepanz zwischen den Netzwerken, und obwohl der genaue Mechanismus unklar war, wurde angenommen, dass er auf eine Schwachstelle im Design des intelligenten Vertrags zurückzuführen war. Diese Erfahrung machte die Herausforderungen relativ unflexibler Smart-Contract-Architekturen deutlich und gab Anlass zur Vorsicht bei zukünftigen Prototyp-Einsätzen, insbesondere beim Übergang zum Ethereum Mainnet.

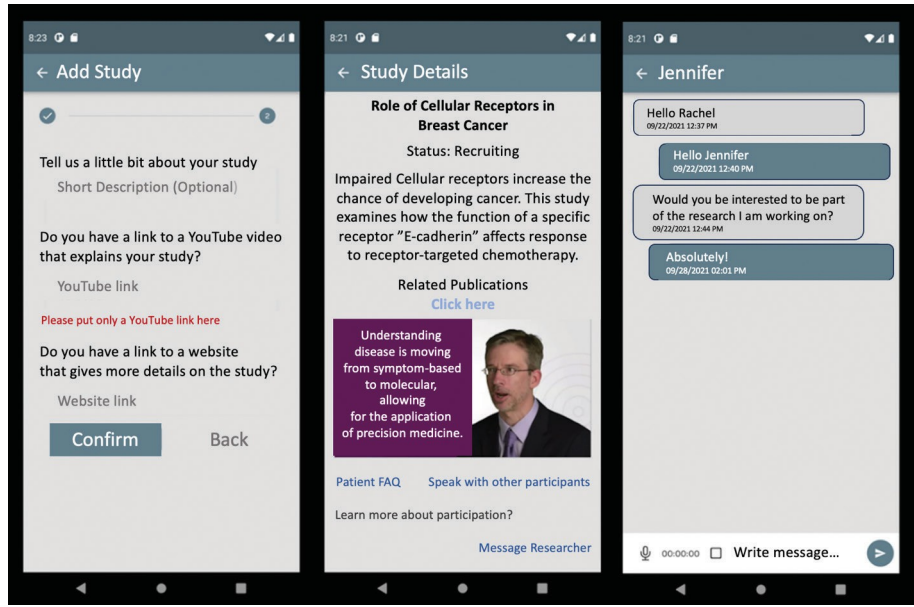


Abb. 6. Benutzeroberfläche/Benutzererfahrung für wissenschaftliche Benutzer.

Diskussion

Unser erster Prototyp einer "de-bi"-Plattform demonstriert erfolgreich den Proof-of-Concept für eine paradigmenerändernde Nutzung der Blockchain-Technologie zur Förderung von echter Transparenz, gemeinschaftlichem Engagement und dynamischer Zusammenarbeit in der Bioprobenforschung. Die Funktionen und Benutzeroberflächen der mobilen Anwendung spiegeln die Bedürfnisse der wichtigsten Interessengruppen wider, die durch einen äußerst repräsentativen Modelldatensatz, der die wichtigsten Aktivitäten eines Biobanking-Programms für Brustkrebs oder Organoid umfasst, informiert wurden. Durch die Darstellung von Interessengruppen mit NFTs und die Schaffung einer öffentlichen, unveränderlichen Beziehung zwischen Patienten, gespendeten Bioproben und abgeleiteten Organoiden zeigt der Prototyp das Potenzial eines dezentralen Rahmens auf, um Patienten zu stärken, Werte zu erschließen und die Forschung zu bereichern. Da es sich bei NFTs um einzigartige, kryptografische Werte handelt, die als digitaler Hash angezeigt werden, können Beziehungen, die den gespendeten Proben zugeordnet sind, ein transparentes, die Privatsphäre wahrendes Kooperationsnetzwerk bilden, das die Identität der Patienten niemals preisgibt. Unser Modell ist mit bestehenden Biobank- und Forschungsprotokollen kompatibel, die de-identifizierte Proben nutzen, und zeigt die Möglichkeit auf, die von uns vorgeschlagene Intervention in etablierte Bioprobensammelungs-, Beschaffungs- und Forschungsprozesse zu integrieren.

Darüber hinaus simulieren wir einen Mechanismus, mit dem personalisiertes Feedback von der Forschung bis zum Krankenbett in Form von realen Bildern, die während der Forschung und Entwicklung von aus Patienten gewonnenen Organoiden aufgenommen wurden, bereitgestellt werden kann. Die Anwendung demonstriert auch das Potenzial eines dezentralisierten Biobank-Rahmens zur Unterstützung der Patientenaufklärung, der Diversität und des Engagements in Forschungsk Kooperationen durch ein System, das Vertrauen, Gleichberechtigung und Integration gewährleistet.¹⁹

Entscheidend ist, dass unser Proof-of-Concept für die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Patienten und ihren Ärzten Möglichkeiten für die direkte Umsetzung von klinisch verwertbaren Forschungsergebnissen und für die langfristige Anreicherung von Probanden mit klinischem Kontext schafft, den die teilnehmenden Patienten oder Ärzte teilen können.

Blockchain im Gesundheitswesen

Viele andere Blockchain-Anwendungsprototypen im Bereich Medizin und Biobanking nutzen private oder mandatierte Blockchains¹³wie Hyperledger Fabric.¹⁴Bei privaten Blockchains kann nur eine begrenzte Anzahl von Teilnehmern, die in der Regel von Administratoren ernannt werden, am Netzwerk teilnehmen. Durch diese Zentralisierung der Macht über Konsensmechanismen, Teilnehmer und Prozesse entfällt die Notwendigkeit von Gas, da böswillige Entitäten leicht aufgespürt und gemaßregelt werden können. Zentrale Behörden können außerdem nach eigenem Ermessen Zugangsbeschränkungen für Transaktionen durchsetzen, was den Schutz sensibler Informationen innerhalb des Netzwerks erleichtert. Es scheint, dass genehmigungspflichtige Blockchains wie Hyper-Ledger die Entwicklung effizienter, kosteneffektiver und konformer Softwarelösungen in stark regulierten Branchen wie dem Gesundheitswesen ermöglichen, und wir können verstehen, warum sich viele Projekte zu dieser Art von Netzwerk hingezogen fühlen.

Eine genehmigte Blockchain, die Unveränderlichkeit, Rückverfolgbarkeit und Transparenz über institutionelle Grenzen hinweg nicht strikt durchsetzt, könnte jedoch unzureichend sein, um eine bahnbrechende Lösung zu ermöglichen, die darauf abzielt, die Paradigmen der Rechenschaftspflicht für Biobanking-Aktivitäten innerhalb eines Netzwerks von Akteuren zu ändern, die durch den De-Identifizierungsprozess von der Patientenbeteiligung isoliert wurden.

Ein System, in dem jede Einrichtung, jeder Dienst und jedes Forschungslabor seine eigene dezentrale Kette zur Lagerung der jeweiligen Biobanking-Proben kontrolliert, widerspricht grundlegend der Überzeugung, dass Bioproben öffentliche Güter sind, und geht nicht auf die grundlegende Fehlanpassung der Anreize²⁰ ein, die dem Siloing von Bioprobenressourcen und der damit verbundenen Uneinheitlichkeit des Biobanking-Ökosystems zugrunde liegt. Dies zeigt, wie wichtig ein institutionsübergreifender Ansatz ist, sowohl um den Patienten eine umfassende Transparenz der Biobanking-Aktivitäten zu bieten als auch um den Wissenschaftlern den Zugang zu einem dynamischen und wachsenden Bestand an Gesundheitsinformationen zu ermöglichen, die für ihre Forschung relevant sind.

Einbeziehung der Patienten in die Forschung

Alternative Ansätze zur Entwicklung von Technologien für die Einbindung von Patienten in die Forschung konzentrieren sich auf die klinische Forschung²¹, wo die Patienten aktive Teilnehmer sind. Im Gegensatz dazu werden in der Organoid-Forschung meist de-identifizierte Proben verwendet, und translationale Wissenschaftler sind nicht daran gewöhnt, mit Patienten zu kommunizieren, die sich möglicherweise nicht über die Art ihrer Beiträge zum Biobanking nach einer einmaligen breiten Zustimmung bewusst sind. Wir nutzen kolorierte Versionen echter Organoidbilder, die bei der Entwicklung menschlicher Krebsmodelle aufgenommen wurden, als personalisierte "Zeichen der Wertschätzung" für die Forschungsteilnehmer: eine erste Datentransaktion zwischen Labor und Krankenbett, die sich die visuelle, zugängliche und ansprechende Natur von Bildern zunutze macht, ohne eine unangemessene klinische oder finanzielle Haftung zu verursachen. Es bleiben wichtige Fragen bezüglich der optimalen Gestaltung der Kommunikation, des Bild- und Datenaustauschs und der Funktionen zur Einbindung der Patienten in die Forschung im Rahmen von de-bi.

Wir glauben, dass die Schaffung von Transparenz in der translationalen Forschung¹⁹ die Rekrutierung erhöhen und das Vertrauen wiederherstellen wird. Der gemeinschaftsorientierte Ansatz wird besonders wichtig sein, um die Spende von Bioproben in Gemeinschaften zu fördern, für die das Misstrauen gegenüber den etablierten Gesundheitssystemen ein ernsthaftes Hindernis für die Teilnahme darstellt. Die angeborene Einzigartigkeit, die unveränderliche Herkunft und der dezentrale Besitz, die menschlichen Gewebe innewohnen, können in einem NFT-basierten System dargestellt werden, das die Patientenrechte respektiert, den Nutzen für die Forschung maximiert und Präzisionsmedizin ermöglicht. Zukünftige Veröffentlichungen über die Akzeptanz des dezentralen Biobankings durch die Patienten werden die wichtigsten Nutzenversprechen mit umfangreichen qualitativen und quantitativen Daten beleuchten. Unsere bevorstehenden Pilotversuche werden darauf abzielen, Schlüsselmetriken zu definieren, die für die Quantifizierung der Effektivität unseres Ansatzes wesentlich sein werden und weitere Investitionen rechtfertigen, um eine Skalierung auf breitere Bevölkerungsgruppen und Anwendungsfälle zu ermöglichen.

Einschränkungen der Studie

Unser Proof-of-Concept-Prototyp zeigt das Potenzial einer Web3-Plattform, die Patienten, Ärzte und Wissenschaftler in eine datenschutzfreundliche Organoidgemeinschaft einbindet.

Um die Machbarkeit und Akzeptanz unseres technischen Ansatzes sicher beurteilen zu können, müssen jedoch noch weitere wichtige Komponenten und Prozesse erprobt werden. Ein zuverlässiger Onboarding-Prozess, der die Identität der Spender²² wirksam überprüft, um ihre Beziehung zu den richtigen Proben herzustellen, und der für verschiedene Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlichen Technologien und Gesundheitskompetenzen zugänglich ist, ist ein integraler Bestandteil unseres vorgeschlagenen Rahmens, der in zukünftigen Prototypen erforscht und bestätigt werden muss. Um einen akzeptablen Einstieg für Patienten vorzuschlagen, müssen wir unsere Systeme an die Vorschriften, Präferenzen und Risikotoleranzen der IRBs anpassen.

Zu den weiteren Vorschlägen für bewährte Praktiken bei der Entwicklung einer produktionsreifen Lösung gehört die strategische Planung zur Bewältigung variabler Gaskosten, die aufgrund von Marktpregängen schwanken können und sich zu einem bestimmten Zeitpunkt im Testnetz von Rinkeby als unrentabel erweisen. Eine Live-Implementierung erfordert eine gründlichere Vorabwertung der Marktbedingungen und der bestehenden Gaskosten in den Testnetzen und im Hauptnetz, um genaue Prognosen zu erstellen. Es gibt zusätzliche Anforderungen an die Sicherheitsanalyse²³, um etwaige Schwachstellen von intelligenten Verträgen und potenzielle Fehlerquellen zu ermitteln und zu beheben, damit die Identifizierung menschlicher Proben und zugehöriger Organoide aufgrund der sensiblen Natur biomedizinischer Daten aufrechterhalten werden kann. Zu diesen Strategien gehören der Fokus auf Datenminimierung, die Anwendung von Zero-Knowledge-Proofs sowie gründliche Sicherheitsaudits und Penetrationstests, um Schwachstellen zu identifizieren und zu entschärfen.¹² Wichtig ist, dass die Patienten in unserem vorgeschlagenen NFT-Biobanking-System nicht identifiziert werden, was die vorläufige Kompatibilität dieses Ansatzes mit den etablierten HIPAA- und GDPR-Vorschriften²⁴ zeigt. In unserem ersten Prototyp werden Organoide und die Proben, von denen sie abgeleitet sind, als diskrete Vermögenswerte dargestellt und nicht als Derivatprodukte mit mehreren komplexen Funktionen und regenerativen Eigenschaften. Weitere Forschungsarbeiten werden die Smart Contracts und Token, die zur Darstellung der Erzeugung, des Wachstums und der Verteilung von Organoiden verwendet werden, weiter verfeinern, um die Grundlage für einen pragmatischen Nutzen für die wissenschaftliche Gemeinschaft zu schaffen. Darüber hinaus simulierte der Zugriffskontrollmechanismus für den Prototyp der mobilen Anwendung Rollen/Berechtigungen, um den Besitz von Stakeholder-, Exemplar- und Organoid-Token auf der Kette zu demonstrieren¹⁶. Für die Implementierung in der realen Welt werden diese Onboarding-Mechanismen erforderlich sein. In unserem zweiten Proof-of-Concept-Prototyp haben wir eine Webanwendung entwickelt, die das Onboarding von Stakeholdern implementiert und die Funktionalität von Organoid-Tokens erweitert, um reale Aktivitäten, wie z. B. die Erstellung von gespendeten Bioproben, genauer abbilden zu können. Ein späterer technischer Bericht wird die Konzepte und technischen Herausforderungen einer voll funktionsfähigen dezentralen Biobanking-Plattform näher erläutern. Form für die Organoidforschung.

Dieser Prototyp ist begrenzt, da in unserer Simulationsstudie keine echten Patienten als direkte Nutzer der Demo-Anwendung eingesetzt wurden. Dieser Schritt, bei dem unser Rahmenwerk mit jeder Interessengruppe eingesetzt und getestet wird, ist wichtig, um Rückmeldungen zu sammeln, unsere Annahmen zu bewerten und Informationen für die zukünftige Gestaltung und Entwicklung zu erhalten. Die Simulation stützte sich auf manuelle Benutzereingaben (z. B. die Eingabe umfangreicher Gesundheitsinformationen durch den Patienten während des Onboarding-Prozesses), was einen zusätzlichen Anteil und eine potenzielle Quelle für Datenverfälschungen oder -korrekturen darstellt, ohne dass ein Mechanismus zur Verfügung steht, um den Unterschied zu erkennen. Ein funktionsfähiger Prototyp, der für den Piloteinsatz geeignet ist, erfordert die weitere Entwicklung von Mechanismen zur Integration und Gewährleistung der Interoperabilität zwischen verschiedenen institutionellen Plattformen.¹²Die fortgesetzte Nutzung ihrer bestehenden Systeme ist entscheidend, um die Einführung zu erleichtern und die Einhaltung der geltenden Vorschriften zu gewährleisten.²⁵

Darüber hinaus wurde dieser erste Prototyp vor bedeutenden Fortschritten bei Layer-2-Lösungen entwickelt, um die Kosten für die Münzprägung von Token und die damit verbundenen Transaktionen zu minimieren. Die Durchführbarkeit und Skalierbarkeit unseres NFT-Frameworks wird von diesen Merkmalen abhängen, und es muss sorgfältig auf das Volumen der in unserem Ökosystem vertretenen Objekte geachtet werden. Wir gehen davon aus, dass ein vollständig dezentralisiertes Biobanking-Ökosystem zusätzlich zu den fungiblen Token mehrere Klassen von NFTs benötigt, um als Spielwährung zu fungieren. In unserer vorgeschlagenen Lösung behaupten wir, dass Patienten nicht zahlen müssen, da es ihr Recht auf Transparenz über ihre eigenen Spenden ist. Die Gasgebühren für On-Chain-Transaktionen sollten in die Forschungsbudgets der institutionellen Akteure als Ausgaben für die Patientenbetreuung und das Engagement in der Gemeinschaft aufgenommen werden. Wichtig ist, dass jedes Organoid, das in unserem lokalen Umfeld erzeugt wird, etwa 1.600 \$ für Biobankdienste und über 1.000 \$ für Material erfordert.

1.000 \$ für Verbrauchsmaterialien, zusätzlich zu hochspezialisierten Arbeitskräften und Geräten für die Verarbeitung und Kultivierung. Aufgrund der Kosten, der Knappheit und der Wichtigkeit jedes Organoids sowie der hohen Kosten für den Versand und die Handhabung von organischen Gegenständen aus der realen Welt sind die Transaktionen relativ selten und von hohem Wert. Daher stellen die Ethereum-Gasgebühren nur einen kleinen Teil der Gesamtkosten des Organoid-Biobankings dar und müssen vor dem Hintergrund der potenziellen Vorteile, einschließlich Kosteneinsparungen und erhöhtem Marktwert, betrachtet werden, die sich ergeben können, wenn Patienten einbezogen werden.

Nächste Schritte

Um diese Einschränkungen zu überwinden, besteht ein logischer nächster Schritt darin, eine Live-Pilotstudie für Patienten zu entwerfen, zu entwickeln und durchzuführen, deren Proben in einem echten Biobank-Repositorium gelagert sind.⁴Eine Pilotstudie erfordert die Steuerung komplexer Beziehungen zwischen den Beteiligten in Krankenhäusern, Universitäten und Forschungsinstituten. Die Genehmigung durch das IRB, die informierte Zustimmung der Patienten und die Zusammenarbeit mit Biobanken bieten eine wertvolle Gelegenheit, unseren technischen Ansatz sowie unser Verständnis der bestehenden Dynamik und der Anreize für die Beteiligten innerhalb eines Forschungsökosystems zu verfeinern. Um über die

Im Rahmen unseres Proof-of-Concept müssen wir die Machbarkeit unserer technischen Lösung durch die Integration in bestehende institutionelle Systeme, die Implementierung eines Spenderaufnahme- und -verifizierungsprozesses, der den IRB-Richtlinien entspricht, und die Einholung von Rückmeldungen von Endnutzern in einem Live-Pilotprojekt zur Bewertung unserer Implementierung nachweisen. Strategien zur Aufklärung der Patienten über den Wert ihrer Teilnahme und ihres Engagements in der Organspenderforschung werden entscheidend sein. Über die Ergebnisse unserer grundlegenden Umfragen, Interviews und Fokusgruppen mit Patienten bezüglich ihrer Beteiligung an der Organoidforschung wird an anderer Stelle berichtet.

Die finanzielle Tragfähigkeit und langfristige Nachhaltigkeit einer NFT-Organoid-Plattform erfordert Wertvorschläge, kulturelle Imperative und potenzielle politische Änderungen, um die Zustimmung aller relevanten Interessengruppen zu sichern.²⁶Weitere Forschungsarbeiten untersuchen, wie neuartige Marktdesigns, Tokenisierungsstrategien und Benutzerschnittstellen Anreize für die Zusammenarbeit schaffen, die dynamische Zustimmung²⁷ und eine dezentralisierte Verwaltung operationalisieren und innovative Methoden für die ethische Einbeziehung von Patienten in die Kommerzialisierung vorschlagen können. Finanzielle Elemente des dezentralisierten Biobankings werden besonders wichtig sein, um die Relevanz für hochwertige Forschungsprodukte wie Organoid zu erforschen, die 4.000 bis 7.000 US-Dollar pro ml kosten können. Jedes Exemplar dieser lebenden Krebsmodelle ist kommerziell wertvoll, da es als Instrument der Präventivmedizin und als Plattform für die Entdeckung von Arzneimitteln dient und über viele Jahre hinweg in zahllosen Forschungsstudien in vielen Bereichen eingesetzt werden kann. Unser erster Proof-of-Concept-Prototyp demonstriert die potenzielle Anwendung der dezentralen Biobanking-Technologie auf Organoid als einen entscheidenden Anwendungsfall. Nachfolgende Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten befassen sich mit der Machbarkeit aus wirtschaftlicher, marktlicher und betrieblicher Sicht. Letztendlich ist der ethische und klinische Nutzen, der sich aus der Verbindung von Patienten mit ihren Organoiden ergibt, ein überzeugendes Wertversprechen, das unserer Meinung nach breite öffentliche Unterstützung finden wird.

Unsere Forschung und Entwicklung der dezentralisierten Biobanking-Technologie basiert auf dem ethischen Gebot, die Effizienz und Gerechtigkeit des Biobank-Forschungsökosystems zu verbessern. Wir stellen fest, dass eine größere Transparenz, Dezentralisierung und Machtverteilung durch die von uns vorgeschlagenen Mechanismen neue Herausforderungen für die Gesundheit, die Sicherheit und die wirtschaftlichen Auswirkungen der Organoidtechnologie und des Biobankings im Allgemeinen mit sich bringen kann. Unsere laufenden Untersuchungen zum Marktdesign befassen sich mit den möglichen unbeabsichtigten Folgen der Tokenisierung von Bioproben und Organoiden. Das von uns vorgeschlagene System muss den Patienten gegenüber respektvoll sein, die möglichen Folgen für die Forschung berücksichtigen und einen gerechten Ansatz für die Monetarisierung verfolgen. Für den Erfolg des dezentralen Biobankings ist ein Kommerzialisierungsmodell erforderlich, das die Effektivität und Geschwindigkeit der Schaffung öffentlich-privater Partnerschaften für die Bioprobenforschung erhöht und die Effizienz des Marktes und die technologische Weiterentwicklung verbessert. Die Überwindung der Grenzen von

die derzeitige Betriebsregelung, die Patienten ungerechterweise ausschließt, wird ein wesentlicher Schritt in Richtung einer ethischen Marktplatzlösung für Bioproben sein. Laufende Forschungsarbeiten befassen sich mit den dezentralen Verwaltungsmechanismen sowie ethischen und praktischen Leitlinien, die erforderlich sind, um das Gedeihen der Beteiligten, die Vielfalt und die Einbeziehung in das von uns vorgeschlagene NFT-Biobank-Ökosystem zu fördern.

Schlussfolgerung

Dezentrales Biobanking wendet die Blockchain-Technologie an, um die biomedizinische Forschung zu demokratisieren, Heilungsmöglichkeiten zu erschließen und die gesundheitliche Gleichheit zu fördern. Die Einbeziehung von Patienten in das Biobanking, die erneute Forschung und die Entwicklung von Organoiden ist ein ultimativer Anwendungsfall für de-bi, angesichts des Potenzials für persönliche Bedeutung, klinische Auswirkungen und Verteilungsgerechtigkeit an vorderster Front des Biobank-Ökosystems. Unsere Proof-of-Concept-Prototypstudie zeigt, wie ein NFT-gestütztes Framework, das auf einer öffentlichen Blockchain aufbaut, Patienten als Stakeholder in der Organoidforschung befähigen kann, indem es ein dynamisches Engagement und eine effiziente Verteilung von Bildern, Lehrmaterial und anderen Forschungsergebnissen ermöglicht. Ein dezentraler Biobank-Mechanismus hat das Potenzial, Patienten wieder mit gespendeten Bioproben in Verbindung zu bringen, ohne die Privatsphäre zu gefährden, und die Forschung zu fördern, indem digitale Gemeinschaften und neue Möglichkeiten der Zusammenarbeit geschaffen werden, die auf realen Beziehungen beruhen und auf tatsächlichen Bioprobentransaktionen basieren. Der de-bi-Ansatz sorgt für einen beispiellosen Respekt vor den Beiträgen der Patienten und gewährleistet gleichzeitig die Einhaltung etablierter De-Identifizierungsprotokolle und schafft neue Möglichkeiten für ein dezentrales Biobanking-Ökosystem. Weitere Forschungs- und Entwicklungsarbeiten sind im Gange, um die de-bi-Technologien für den Einsatz in organoiden Forschungsnetzwerken der nächsten Generation vorzubereiten.

Finanzierung

Teile der hier beschriebenen Arbeit wurden großzügig mit Zuschüssen von Yosemite (ehemals Emerson Collective Health) finanziert.

Finanzielle und nicht-finanzielle Beziehungen und Aktivitäten

Die Mitautoren, Dr. Gross, Frau Hood und Herr Sanchez, haben de-bi, co. gegründet, ein Unternehmen, das sich auf die Forschung und Entwicklung dezentraler Biobanking-Technologien konzentriert, um Transparenz, Verantwortlichkeit und Engagement in der biomedizinischen Forschung zu fördern. Mitautor Dr. Miller hat Aktienoptionen von de-bi, co. und erhält Zahlungen von der American Society for Radiation Oncology (ASTRO).

Mitwirkende

Herr Sanchez führte eine Literaturübersicht durch, überprüfte und bereinigte die Quelldaten und erstellte den ersten Entwurf. Herr Linder führte die Literaturrecherche durch und unterstützte die

die Erstellung des ersten Entwurfs. Frau Hood führte In-Interviews durch, sammelte Daten und überprüfte das Manuskript auf kritische Inhalte. Dr. Goss entwickelte den Modelldatensatz, war für das gesamte Technolgie-design verantwortlich und überwachte die Entwicklung und Erprobung des Prototyps genau.

Anwendung von KI-generiertem Text oder verwandter Technologie

Im Rahmen der Studie oder bei der Erstellung dieses Manuskripts wurden keine KI-generierten Texte oder ähnliche Technologien verwendet.

Datenverfügbarkeitserklärung (DAS), gemeinsame Nutzung von Daten, Reproduzierbarkeit und Datenrepositorien

Die Daten, die die Ergebnisse dieser Studie untermauern, sind auf begründete Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich.

Danksagung

Jeffrey Kahn und Mario Macis gaben kritisches Feedback zu den ethischen und wirtschaftlichen Überlegungen und Auswirkungen dieses ersten Prototyps. Balaji Palanisamy, Adrian Lee, Daniel Brown, Ritika Desai und Jason Sage leisteten Unterstützung beim Entwurf und der Entwicklung des Prototyps.

Referenzen

- Guillen KP, Fujita M, Butterfield AJ, et al. A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nat Cancer*. 2022;3(2):232–50. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00337-6>
- FDA. Precision Medicine [Internet]. FDA; 2019 [cited 2024 Mar 1]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>
- Gross MS, Hood AJ, Rubin JC, Miller RC. Respekt, Gerechtigkeit und Lernen sind eingeschränkt, wenn Patienten de-identifizierte Daten-Subjekte sind. *Lernende Gesundheitssysteme*. 2022;6(3):e10303. <https://doi.org/10.1002/lrh2.10303>
- Gross M, Hood AJ, William Lancelot Sanchez. Blockchain-Technologie für ethische Datenpraktiken: Decentralized biobanking pilot study. *Am J Bioethics*. 2023;23(11):60–3. <https://doi.org/10.1080/15265161.2023.2256286>
- Charles WM, Delgado BM. Gesundheitsdatensätze als Vermögenswerte: Blockchain-basierte Bewertungs- und Transaktionsmethoden. *Blockchain in Healthcare Today* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 9];5. Abrufbar unter: <https://blockchainhealthcareday.com/index.php/journal/article/view/185>
- Gross MS, Hood AJ, Miller Jr RC. Non-Fungible tokens: Blockchain solution to ethical challenges for secondary use of biospecimens. *JMIR Bioinform Biotechnol*. 2021;2(1):e29905. <https://doi.org/10.2196/29905>
- Israni DK, Shah MK. Blockchain: ein dezentrales, persistentes, unveränderliches, konsensfähiges und unwiderruffliches System im Gesundheitswesen. In: Malviya R, Sundram S, editors. *Blockchain für das Gesundheitswesen* 40. Boca Raton, FL: CRC Press; 2023, S. 48-71.
- Achieving health equity and systems transformation through community engagement: a conceptual model. *National Academy of Medicine* [Internet]. National Academy of Medicine. 2022 [zitiert 2024 Apr 9]. Verfügbar unter: <https://nam.edu/programs/value-science-driven-health-care/>

- achieving-health-equity-and-systems-transformation-through-community-engagement-a-conceptual-model/
9. Maloy JW, Bass PF. Understanding broad consent. *Ochsner J*. 2020;20(1):81. <https://doi.org/10.31486/toj.19.0088>
 10. Albalwy F, Brass A, Davies A. A blockchain-based dynamic consent architecture to support clinical genomic data sharing (ConsentChain): Proof-of-Concept study. *JMIR Med Inform*. 2021;9(11):e27816. <https://doi.org/10.2196/27816>
 11. Shabani M. Blockchain-based platforms for genomic data sharing: a decentralized approach in response to the governance problems? *J Am Med Inform Assoc*. 2018;26(1):76-80. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocy149>
 12. Ramachandran M. S3EF-HBCAs: Secure and sustainable software engineering framework for healthcare blockchain applications. *Blockchain in Healthcare Today* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 12];6(2). <https://doi.org/10.30953/bhty.v6.286>
 13. Ncube T, Dlodlo N, Terzoli A. Private blockchain networks: a solution for data privacy [Internet]. *IEEE Xplore*. 2020. p. 1-8. [zitiert 2023 Dezember 30]. Verfügbar unter: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9334132>
 14. Israni DK, Shah MK. Blockchain: ein dezentrales, persistentes, unveränderliches, konsensfähiges und unwiderrufliches System im Gesundheitswesen. In: Malviya R, Sundram S, editors. *Blockchain für das Gesundheitswesen* 40. Boca Raton, FL: CRC Press; 2023. p. 48-71.
 15. Was ist Ethereum? | The Ethereum Foundation [Internet]. The Ethereum Foundation. [cited 2024 Mar 2]. Verfügbar unter: <https://ethereum.foundation/ethereum>
 16. Weyl EG, Ohlhaver P, Buterin V. Dezentrale Gesellschaft: Auf der Suche nach der Seele des Web3. *SSRN Electr J* [Internet]. 2022 [zitiert 2024 Apr 10]; Verfügbar unter: <https://ssrn.com/abstract=4105763>
 17. Koutmos D. Netzwerkaktivität und Ethereum-Gaspreise. *J Risk Finan Manage* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 1];16(10):431. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/1911-8074/16/10/431>
 18. Gross MS, Miller RC. Ethische Umsetzung des lernenden Gesundheitssystems mit Blockchain-Technologie. *Blockchain Healthc Today*. 2019;2. <https://doi.org/10.30953/bhty.v2.113>
 19. Spector-Bagdady K, De Vries RG, Gornick MG, Shuman AG, Kardia S, Platt J. Encouraging participation and transparency in biobank research. *Health Aff*. 2018;37(8):1313-20. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.0159>
 20. Sathya Krishnasamy MS. Moving beyond POCs and pilots to mainstream: Entdeckungen und Lehren aus Blockchain im Gesundheitswesen. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 10];6(2). Verfügbar unter: <https://blockchainhealthcaredoday.com/index.php/journal/article/view/280>
 21. Mak BC, Addeman BT, Chen J, Papp KA, Gooderham MJ, Guenther LC, et al. Leveraging blockchain technology for informed consent process and patient engagement in a clinical trial pilot. *Blockchain Healthc Today*. 2021;4. <https://doi.org/10.30953/bhty.v4.182>
 22. Emba IVFM, Michael Mylrea P, Christina Yan Zhang P, Tyler Cohen Wood C, Brian Thornley Bs. Impact of blockchain-digital twin technology on precision health, pharmaceutical industry, and life sciences Conv2X 2023 report. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 9];6(2). Verfügbar unter: <https://blockchainhealthcaredoday.com/index.php/journal/article/view/281>
 23. Kayhan H. Sicherstellung des Vertrauens in pharmazeutischen Lieferketten durch einen datenschutzfreundlichen Ansatz für Blockchains. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 9];5. Verfügbar unter: <https://blockchainhealthcaredoday.com/index.php/journal/article/view/232>
 24. Vargas JC. Blockchain-basierter Zustimmungsmanager für die Einhaltung der GDPR. *Open Identity Summit*; 2019; [zitiert 2024 Apr 9]. Verfügbar unter: <https://dl.gi.de/server/api/core/bitstreams/96aba517-20ec-40a0-9319-c46976cd20c7/content>
 25. Lee AR, Koo D, Kim IK, Lee E, Kim HH, Yoo S, et al. Identifying facilitators of and barriers to the adoption of dynamic consent in digital health ecosystems: a scoping review. *BMC Med Ethics*. 2023;24(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00988-9>
 26. Maher M, Khan I. From sharing to selling. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 9];5. Verfügbar unter: <https://blockchainhealthcaredoday.com/index.php/journal/article/view/184>
 27. Charles WM, van der Waal MB, Flach J, Bisschop A, van der Waal RX, Es-Sbai H, McLeod CJ. Blockchain-based dynamic consent: protocol for an integrative review of applications for patient-centric research and health information sharing (Pre-print). *JMIR Res Protocols*. 2023;13.

Copyright-Eigentümerschaft: Dies ist ein Open-Access-Artikel, der in Übereinstimmung mit der Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)-Lizenz verbreitet wird, die es anderen erlaubt, dieses Werk nicht-kommerziell zu verbreiten, anzupassen, zu verbessern und ihre abgeleiteten Werke zu anderen Bedingungen zu lizenzieren, vorausgesetzt, das Originalwerk wird ordnungsgemäß zitiert und die Nutzung ist nicht-kommerziell. Siehe: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>.